

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2001-322990**

(43)Date of publication of application : **20.11.2001**

(51)Int.CI.

C07D307/62
A61K 7/00
A61K 31/375
A61K 31/665
A61K 31/7048
A61P 17/00
A61P 29/00
A61P 39/06
C07H 17/04
C09K 15/06
C09K 15/20
// A23L 1/302

(21)Application number : **2000-139352**

(22)Date of filing : **12.05.2000**

(71)Applicant : **POLA CHEM IND INC**

(72)Inventor : **ISHIGAMI MASAMICHI
OKADA MASANORI**

(54) ACTIVE OXYGEN SCAVENGER AND COMPOSITION CONTAINING THE SAME FOR ERASING ACTIVE OXYGEN

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an active oxygen scavenger excellent in active oxygen erasing capacity against active oxygen, especially, hydroxy radical, and a composition such as a cosmetic, a food or a medicine containing the active oxygen scavenger.

SOLUTION: Ascorbic acid, an ascorbic acid derivative or its salt which is excellent in hydroxy radical erasing activity is added to a cosmetic, a food or a medicine.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-322990

(P 2 0 0 1 - 3 2 2 9 9 0 A)

(43)公開日 平成13年11月20日 (2001.11.20)

(51) Int. Cl. 7

C07D307/62

A61K 7/00

識別記号

F I

C07D307/62

A61K 7/00

テマコード (参考)

4B018

H 4C037

W 4C057

M 4C083

31/375

31/375

4C086

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2000-139352 (P 2000-139352)

(22)出願日

平成12年5月12日 (2000.5.12)

(71)出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(72)発明者 石神 政道

神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1

ポーラ横浜研究所内

(72)発明者 岡田 正紀

神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1

ポーラ横浜研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】活性酸素消去剤及びそれを含有する活性酸素消去用の組成物

(57)【要約】

【課題】活性酸素特に、ヒドロキシラジカルに対する活性酸素消去能に優れる活性酸素消去剤及びそれを含有してなる化粧料、食品或いは医薬品などの組成物を提供することを課題とする。

【解決手段】ヒドロキシラジカル消去作用に優れるアスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体或いはそれらの塩を化粧料、食品或いは医薬品に含有させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体又はそれらの塩からなる活性酸素消去剤。

【請求項2】 アスコルビン酸誘導体がアスコルビン酸リン酸マグネシウムであることを特徴とする、請求項1に記載の活性酸素消去剤。

【請求項3】 アスコルビン酸誘導体がアスコルビン酸グルコシドであることを特徴とする、請求項1に記載の活性酸素消去剤。

【請求項4】 ヒドロキシラジカル消去用であることを特徴とする、請求項1～3何れか1項に記載の活性酸素消去剤。

【請求項5】 請求項1～4何れか1項に記載の活性酸素消去剤を含有する、活性酸素消去用の組成物。

【請求項6】 化粧料であることを特徴とする、請求項5に記載の活性酸素消去用の組成物。

【請求項7】 炎症部位に適用されることを特徴とする、請求項5又は6に記載の活性酸素消去用の組成物。

【請求項8】 光によるシワ形成の予防用であることを特徴とする、請求項5～7何れか1項に記載の活性酸素消去用の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、活性酸素消去剤及びそれを含有してなる活性酸素消去用の組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体内に於ける活性酸素の発生は、異物排除作用や病原微生物の除去などの重要な生理活性作用を担う反面、組織の傷害の原因となったり、炎症や老化の原因となったりして、生体に対して種々の悪影響を与えるものであり、このもののコントロールは正常な生命活動を維持してゆく上で重要なテーマである。特に発生したヒドロキシラジカルはSOD（スーパーオキシドディムスター）による生体内消去以外に有効な消去手段はなく、活性酸素消去能の内、ヒドロキシラジカルに対する活性酸素消去能に優れる活性酸素消去剤の開発が望まれていた。更に、その原因と治療法が確定していない、アトピー性皮膚炎や化学物質過敏症等の炎症において、この様な活性酸素類がこれら疾病の発症原因となっていることが指摘されており、活性酸素類が生体において過剰に発生しないようにコントロールすることは、この様な疾病的発症抑制には、前記活性酸素の効率的な消去・コントロールが重要であるという認識は共有化されている。更に、光などが過剰に皮膚に照射されて生じるシワの原因としては、光照射によって生じるヒドロキシラジカルや過酸化水素などの活性酸素の皮膚組織への直接の作用と、光照射によって生じる炎症とが相乗的に働くものと考えられており、炎症に悪影響を与えないか、炎症を抑えるような作用を有する活性酸素消去剤は極め

て有用な素材であることも認識されているが、この様な特性を有する素材は未だ見つかっていない。

【0003】 一方、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体或いはそヒドロキシラジカルや過酸化水素などの活性酸素消去作用を有していることは全く知られていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、この様な状況下為されたものであり、活性酸素消去能、特にヒドロキシラジカルに対する活性酸素消去能に優れる活性酸素消去剤及びそれを含有してなる化粧料、食品或いは医薬品などの組成物を提供することを課題とする。

【0005】

【課題の解決手段】 本発明者らは、この様な状況に鑑みて、活性酸素消去能、特にヒドロキシラジカルに対する活性酸素消去能に優れる活性酸素消去剤を求めて鋭意研究努力を重ねた結果、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体或いはそれらの塩がヒドロキシラジカルなどの活性酸素消去作用を有していることを見いだした。更に検討を重ねた結果、これらのアスコルビン酸類を含有する化粧料、食品或いは医薬品などの組成物に優れた活性酸素消去作用を見いだし、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下に示す技術に関するものである。

(1) アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体又はそれらの塩からなる活性酸素消去剤。

(2) アスコルビン酸誘導体がアスコルビン酸リン酸マグネシウムであることを特徴とする、(1)に記載の活性酸素消去剤。

(3) アスコルビン誘導体がアスコルビン酸グルコシドであることを特徴とする、(1)に記載の活性酸素消去剤。

(4) 過酸化水素消去用であることを特徴とする。

(1)～(3)何れか1項に記載の活性酸素消去剤。

(5) (1)～(4)何れか1項に記載の活性酸素消去剤を含有する、活性酸素消去用の組成物。

(6) 化粧料であることを特徴とする、(5)に記載の活性酸素消去用の組成物。

(7) 炎症部位に適用されることを特徴とする、(5)又は(6)に記載の活性酸素消去用の組成物。

40 以下、本発明について、実施の形態を中心に詳細に説明する。

【0006】 (8) 光によるシワ形成の予防用であることを特徴とする、(5)～(7)何れか1項に記載の活性酸素消去用の組成物。

【発明の実施の形態】 (1) 本発明の活性酸素消去剤本発明の活性酸素消去剤は、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体又はそれらの塩からなることを特徴とする。アスコルビン酸の誘導体としては、グルコシド、マルトシド、リボシド、デオキシリボシド、アラビノシドなどの配糖体類、アスコルビン酸或いはアスコルビン酸

配糖体のアセチル化物、ホルミル化物、ラウロイル化物などのアシル化物、メチル化物、エチル化物などのアルキル化物などが好ましく例示できる。これらの誘導体の内、特に好ましいものは配糖体であり、中でもグルコシドは市販されており、このものを使用するのが入手及び活性酸素消去効果の点で特に好ましい。又、これらのアスコルビン酸やアスコルビン酸誘導体はそのままでも塩と為しても使用することが出来る。塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定無く使用することが出来、例えば、ナトリウムやカリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウムやマグネシウムなどのアルカリ金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミンやトリエチルアミンなどの有機アミン塩、リジンやアルギニンなどの塩基性アミノ酸塩などが好ましく例示できる。これらの内入手し易さの面又は使用実績の面ではアスコルビン酸リン酸マグネシウムである。これらアスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩は何れも優れた活性酸素消去作用取り分け優れたヒドロキシラジカル消去作用を有する。本発明の活性酸素消去剤は唯1種を含有させることも出来るし、2種以上を組み合わせて含有させることも出来る。本発明の活性酸素消去剤を組成物に含有させる場合、好ましい含有量は、0.001～10重量%であり、更に好ましくは0.01～5重量%である。

【0007】(2) 本発明の活性酸素消去用の組成物
本発明の活性酸素消去用の組成物は、上記本発明の活性酸素消去剤を含有することを特徴とする。本発明の活性酸素消去用の組成物としては、食品、医薬品、化粧料などの皮膚外用剤が好ましく例示できる。この中では、特に化粧料が好適な組成物として例示できる。これは、本発明の活性酸素消去剤の経皮毒性が極めて低いことと、ヒドロキシラジカルが皮膚に於いて炎症などの場に出現し、皮膚に対して好ましくない作用を示すため皮膚においてこれを消去することの効果が極めて大きいためである。特に化粧料に於いては炎症部位にこの様な活性酸素消去剤を投与することにより、炎症を抑え作用を發揮するので特に好適である。この様な炎症としては、日光やけど、アトピー性皮膚炎、化学物質過敏症などが例示できる。

【0008】本発明の組成物に於いては、上記本発明の活性酸素消去剤以外に通常食品、医薬或いは化粧料などで使用される任意成分を含有することが出来る。かかる任意成分としては、食品や経口投与薬では、賦形剤、被覆剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、增量剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤等が好ましく例示でき、化粧料や皮膚外用医薬であれば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の

脂肪酸、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、これらのポリオキシエチレン付加物、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、ポリエングリコール、グリセリン、1,3-ブタジオール等の多価アルコール類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色材、防腐剤、粉体等を含有することができる。これらの内、特に好ましいものは、化粧料や皮膚外用医薬組成物などの皮膚外用剤に於ける多価アルコール類である。これは、炎症によってバリア機能が損なわれた、皮膚の性状を好ましく保つことが出来るためである。これら多価アルコールの好ましい含有量は、総量で化粧料全量に対して0.5～10重量%であり、更に好ましくは1～5重量%である。又、既に生じた炎症を効果的に鎮める意味で、従来より知られている抗炎症成分を含有させることも非常に有利である。この様な抗炎症成分としては、シラカバ抽出物やゴボウコン抽出物と言った生薬成分や皮膚外用医薬であればインドメタシン、スプロフェン、ケトプロフェン、ケトチフェンなどの抗炎症剤が好適に例示でき、これらの抗炎症成分の好ましい含有量は、0.001～1重量%であり、更に好ましい含有量は0.01～0.1重量%である。本発明の化粧料や皮膚外用医薬などの皮膚外用剤は、かかる必須成分と任意成分とを常法に従って処理することにより製造することができる。本発明の皮膚外用剤の剤形としては、乳液、クリーム、ローション、ゲル何れもが適用可能であり、これらの中では粘度の高い(粘度1000～20000センチ・ストークス)乳化タイプのエッセンスの形態が、局所投与しやすいことから特に好ましい。かくして得られた本発明の炎症存在下使用用の皮膚外用剤は、アトピー性皮膚炎や化学物質過敏症などの体内に発生した活性酸素に起因する炎症を和らげる作用を有するため、この様な炎症下の肌の手入れやこの様な炎症の鎮静を予防、抑制、改善する作用を有する。更に、この様な活性酸素が原因となって起こる炎症などが更に引き起こす、しわや弾力喪失を防ぐことができる。更に、活性酸素と炎症とが相乗的にその形成に関わっている光の照射によって生じるシワに対しては特に好適に予防的作用を示す。又、経口投与用の組成物の好ましい任意成分は、本発明の活性酸素消去剤の作用時間を持続しうる腸溶性の被覆剤であり、この様な被覆剤としてはラック貝殻虫のエキスであるシェラックや小麦やトウモロコシなどの穀物に含有されている不溶性のタンパク質であるゼインが好ましく例示できる。これらの好ましい含有量は、組成物全量に対して20～50重量%であ

る。この様な経口投与用の組成物も、常法に従って、任意の成分と必須の成分を処理することにより、製造することが出来る。

【0009】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明について更に詳細に説明をするが、本発明がこれら実施例にのみ限定されることは言うまでもない。

【0010】<実施例1>

(アスコルビン酸類のヒドロキシラジカルの消去活性)

本発明の活性酸素消去剤である、アスコルビン酸類を用いて、ヒドロキシラジカル消去活性を調べた。即ち、硫酸鉄(0.01mM; 45μl)一過酸化水素(0.1mM, 45μl)系で発生させたヒドロキシラジカルについて、アスコルビン酸類をドーズを変え添加し、これにより消去されたヒドロキシラジカルの量をESRスピントラップ法(トラップ剤; DMPD)により測定し、消去値とドーズのプロットより、IC50値を算出した。結果を表1に示す。これより、本発明の活性酸素消去剤であるアスコルビン酸類は優れた活性酸素の内、ヒドロキシラジカルを消去する作用に優れることがわかる。

【0011】

検体	シワ形成抑制活性
アスコルビン酸	++
アスコルビン酸リノ酸マグネシウム	++~+
アスコルビン酸グルコシド	++~+

【0014】<実施例3>

炎症への作用

ハートレー系白色種モルモット(雌性、300~350g)60匹の背部を剃毛し、3cm×3cmの照射部位を設けた。に紫外線を照射し、炎症を起こさせた。(MEDの約1.5倍量の照射)照射後24時間に皮膚反応をドレーズの基準(++:浮腫を有する反応、+:明らかな紅斑を有する反応、±:微弱な紅斑を有する反応、-:無反応)で判定し、ほぼ反応レベルの等しい+の動物25匹を選抜した。選抜した動物は5匹ずつ5群に分け、1群にはアスコルビン酸の0.1重量%50%エタノール溶液を0.05mlを、2群にはアスコルビン酸リノ酸マグネシウム0.1重量%50%エタノール溶液を0.05mlを、3群にはアスコルビン酸グルコシド0.1重量%50%エタノール溶液を0.05mlを、4群には50%エタノールを0.05mlをそれぞれの照射部位に投与した。投与後24時間に皮膚反応をドレーズの基準で再び判定した。結果を表3に出現例数として示す。これより、本発明の活性酸素消去剤は炎症に対して抑制する傾向にあることがわかる。従って、本発明

アスコルビン酸
1, 3ブタンジオール
グリセリン
クエン酸ナトリウム

【表1】

検体	ヒドロキシラジカル消去活性(μM)
アスコルビン酸	2.4
アスコルビン酸リノ酸マグネシウム	49.7
アスコルビン酸グルコシド	18.4

【0012】<実施例2>ヘアレスマウス1群5匹を使用して、紫外線による、しわモデルでの、シワ形成抑制作用を調べた。即ちヘアレスマウスは、本発明の活性酸素消去剤を0.1%含有した50%エタノール水溶液を0.1ml塗布して処理した後、MEDの1/3倍量の紫外線(BLBランプ; 東芝株式会社製)を照射した。この作業を5回/1週間の割合で24週行い、皮膚のしわの状態を、紫外線照射を行い、サンプル投与を行わなかった対照群の平均的な水準と比べて++:非常にしわが少ない、+:明確にしわの減少が認められる、±:何となくしわが少ないように感じられる、-:同程度のしわの基準で評価した。結果を表2に示す。これより、本発明の活性酸素消去剤、紫外線しわモデルにおいてしわ形成の予防作用があることがわかる。

【0013】

【表2】

の活性酸素消去剤を炎症部位に投与しても炎症を改悪する事が無く、この様な炎症部位への投与が可能であることがわかる。

【0015】

【表3】

群	++	+	±	-
1群	1	1	1	8
2群		1	3	1
3群			2	3
4群		5		

【0016】<実施例4>以下に示す処方で化粧水を作成した。即ち、処方成分を室温で攪拌可溶化して化粧水を得た。この化粧水について、年の割にしわに悩むパネラー1群3名を用いて、1ヶ月間、朝晩1日2回使用してもらいそのしわの予防及び改善効果を評価してもらった。評価基準は、評点2:著しい改善、評点1:明らかな改善、評点0.5:わずかな改善、評点0:改善なしの基準である。平均評点は0.91であった。本発明のヒドロキシラジカル消去剤を含有する化粧水は、しわの改善に効果のあることが認められた。

0.1重量部
5重量部
3重量部
0.1重量部

メチルパラベン
エタノール
水

【0017】<実施例5>以下に示す処方で化粧水を作成した。即ち、処方成分を室温で攪拌可溶化して化粧水を得た。この化粧水について、年の割にしわに悩むバネラーワーク群3名を用いて、1ヶ月間、朝晩1日2回使用してもらいそのしわの予防及び改善効果を評価してもらった。

アスコルビン酸グルコシド
1, 3ブタンジオール
グリセリン
クエン酸ナトリウム
メチルパラベン
エタノール
水

【0018】<実施例6>下記に示す処方に従って、皮膚外用医薬組成物を作成した。即ち、処方成分を攪拌分アスコルビン酸リン酸マグネシウム
ブレドニゾロン
ワセリン

【0019】<実施例7>下記に示す処方に従って、糖衣錠の形態の健康食品を作成した。即ち、イの部分を流動層造粒した後打錠し素錠とした。これに口の腸溶性の

イ
ヒドロキシプロピルセルロース
アスコルビン酸
チョレイエキス
ローヤルゼリー
乳糖
ロ
シェラック
エタノール
ハ
蔗糖
ゼラチン

【0020】<実施例8>下記に示す処方に従って、糖衣錠の形態の健康食品を作成した。即ち、イの部分を流動層造粒した後打錠し素錠とした。これに口の腸溶性の

イ
ヒドロキシプロピルセルロース
アスコルビン酸グルコシド
チョレイエキス
ローヤルゼリー
乳糖
ロ
シェラック
エタノール
ハ
蔗糖
ゼラチン

0.2重量部
8 重量部
83.7重量部

評価基準は、評点2:著しい改善、評点1:明らかな改善、評点0.5:わずかな改善、評点0:改善なしの基準である。平均評点は0.71であった。本発明のヒドロキシラジカル消去剤を含有する化粧水は、しわの改善に効果のあることが認められた。

0.1重量部
5 重量部
3 重量部
0.1重量部
0.2重量部
8 重量部
83.7重量部

散して、皮膚外用剤を得た。このものはアトピー性皮膚炎に対して著効を示した。

0.1重量部
1 重量部
98.9重量部

コーティングを施し、これにハの成分で糖衣をかけて食品とした。

10 重量部
1 重量部
1 重量部
1 重量部
37 重量部

20 重量部
1980 重量部

25 重量部
5 重量部

コーティングを施し、これにハの成分で糖衣をかけて食品とした。

10 重量部
1 重量部
1 重量部
1 重量部
37 重量部

20 重量部
1980 重量部

25 重量部
5 重量部

【0021】

【発明の効果】 本発明によれば、活性酸素消去能、特にヒドロキシラジカルに対する活性酸素消去能に優れる

活性酸素消去剤及びそれを含有してなる化粧料、食品或いは医薬などの組成物を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 6 1 K	31/665	A 6 1 K	31/665
	31/7048		31/7048
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	17/00
	29/00		29/00
	39/06		39/06
C 0 7 H	17/04	C 0 7 H	17/04
C 0 9 K	15/06	C 0 9 K	15/06
	15/20		15/20
// A 2 3 L	1/302	A 2 3 L	1/302

F ターム(参考) 4B018 LE02 MD25 ME06
 4C037 LA03
 4C057 KK02
 4C083 AC012 AC102 AC122 AC302
 AC482 AD492 AD641 AD642
 CC01 CC02 CC04 DD23 DD27
 EE12 EE13
 4C086 AA01 AA02 BA18 DA34 EA11
 MA01 MA04 NA14 ZB11 ZC41
 4H025 AA36